

キノコのステロールの分子構造解析学的研究

八百板康範, 菊地 正雄

Molecular Structural Analysis of Sterols from Mushrooms

Yasunori YAOITA and Masao KIKUCHI

(Received November 20, 2008)

はじめに

ステロールは、ステロイド骨格の 17 位に炭素数 8 ~ 10 の脂肪族側鎖が結合し、3 β 位に水酸基を有するアルコールの総称であり、動物、高等植物、菌類にそれぞれ特徴的な構造のステロールが存在する。これらは、側鎖の炭素数の違いにより、C₂₇ - ステロール、C₂₈ - ステロール、C₂₉ - ステロールに分類される。このうち、C₂₇ - ステロールの側鎖部の 24 位に、ギ酸塩あるいはメチオニン由来の炭素原子 1 個が結合したステロールを ergostane と称し、その代表例として ergosterol が知られている (Fig. 1)。¹⁾ これは、菌類が産生するステロールであり、麦角、酵母、シイタケの他、日本薬局方に収載されているブクリョウやチョレイの主要成分である。また、プロビタミン D の一つでもあり、紫外線照射によりビタミン D₂ に変化する。¹⁾ 更に、近年、ergosterol に抗炎症活性²⁾ や抗発がんプロモーター活性³⁾ が見出され、有望な発がん抑制物質の一つとして注目されている。⁴⁾ 菌類にはその他に、

ergosterol peroxide や cerevisterol などの ergosterol 類似体の存在も知られており (Fig. 1)、これらは抗腫瘍活性、⁴⁾ 抗結核菌活性⁵⁾ を有している。また、最近、ergosterol peroxide はラット腸内細菌により、細胞毒性を有する化合物 (M1 - M3, Fig. 2) に代謝されることが明らかにされ、そのうちの M2 及び M3 はヒト結腸直腸腺がん細胞 (CACO-2, WiDr, DLD-1, Colo320) に対して ergosterol peroxide よりも高い増殖抑制活性を示すことが報告されている。⁶⁾

このように、ergosterol をはじめとする菌類由来のステロールは生物活性の面から興味を持たれる化合物であるが、これらは構造が類似していることから、その分離、精製が困難であったため詳細な検討がなされていなかった。このような観点から著者らは、近年発達してきた最新の分離分析法や二次元 NMR 法を中心とした各種スペクトル分析法を駆使することにより、菌類の一種であるキノコ類 (30 種) より多数の新規ステロールを単離し、それらの化学構造を明らかにしてきた。本稿では、

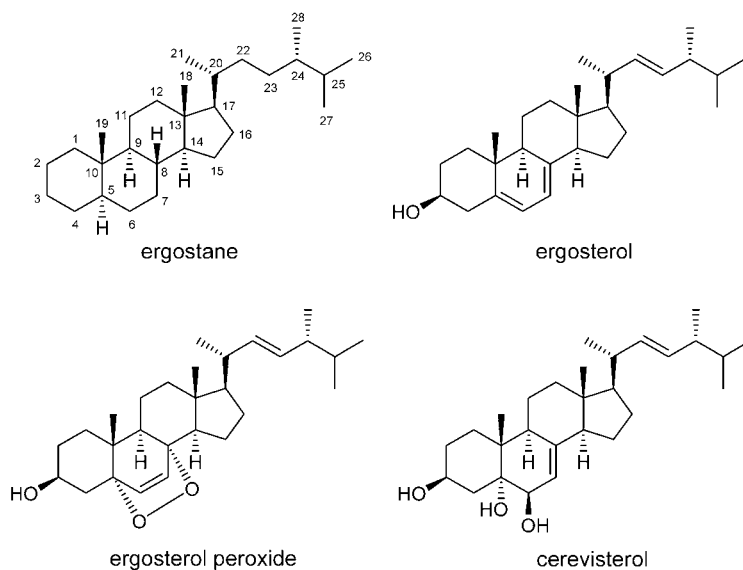


Fig. 1. Basic Skeleton of Ergostane and Structures of Ergosterol, Ergosterol Peroxide and Cerevisterol

これまでに行ってきた新規ステロールの分子構造解析学的研究について, その化学構造上の特徴を中心に概説する.

1) $\Delta^{5,8}$ 構造を有するステロール

サルノコシカケ科 (Polyporaceae) に属するチャカイガラタケ (*Daedaleopsis tricolor*) は, 主に北半球に分布し, サクラなどの広葉樹枯木上に群がって発生する白色腐朽菌であり, その熱水抽出物 (多糖類) には抗腫瘍活性が見出されている.⁷⁾ 著者らは, これまでに十分な検討がなされていなかったチャカイガラタケのステロール成分について検索を行い, $\Delta^{5,8}$ 構造を有する ergosta-5,8,24(28)-trien-3 β -ol (**1**) を新規化合物として単離することができた (Fig. 3).⁸⁾ この構造は, 電子イオン化 (EI)-MS のフラグメンテーションの解析, ^1H -及び ^{13}C -NMR スペクトルの検討より決定した.

2) 5 α ,6 α -Epoxy 基を有するステロール

次に, 著者らは, 医食同源の観点からその重要性が認識されながらも, 未だ詳細な検討がなされていない食用キノコについて, そのステロール成分を明らかにすることを目的に検索を行った. その結果, キシメジ科 (Tricholomataceae) の食用キノコであるシモフリシメジ (*Tricholoma portentosum*) から, 5 α ,6 α -epoxy-(22 E)-ergosta-8,22-diene-3 β ,7 β -diol (**2**) を得ることができた (Fig. 3).⁹⁾ 本化合物は, 天然由来のステロールとしてはこれまでに例のない 5 α ,6 α -epoxy-3 β ,7 β -dihydroxy- Δ^8 部分構造を有している. 特に, 7 位の水酸基の立体配置については, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ 中での ^1H -NMR スペクトル測定において, 18 位及び 19 位の核間メチル基に対して 7 位の水酸基からの pyridine-induced shift が認められたことから β 配置と決定した.^{10,11)} 一方, シイタケ (*Lentinula edodes*) のステロール成分について検索したところ,

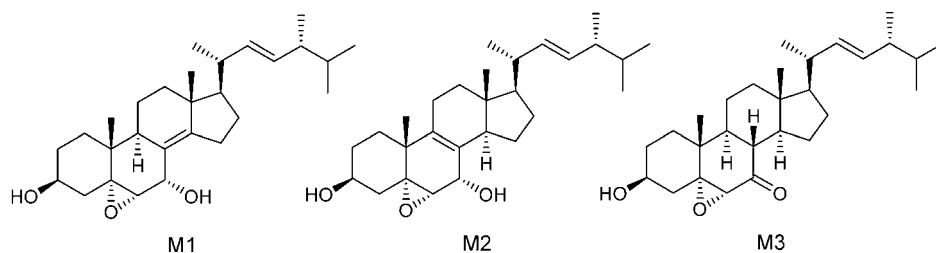


Fig. 2. Structures of M1 – M3

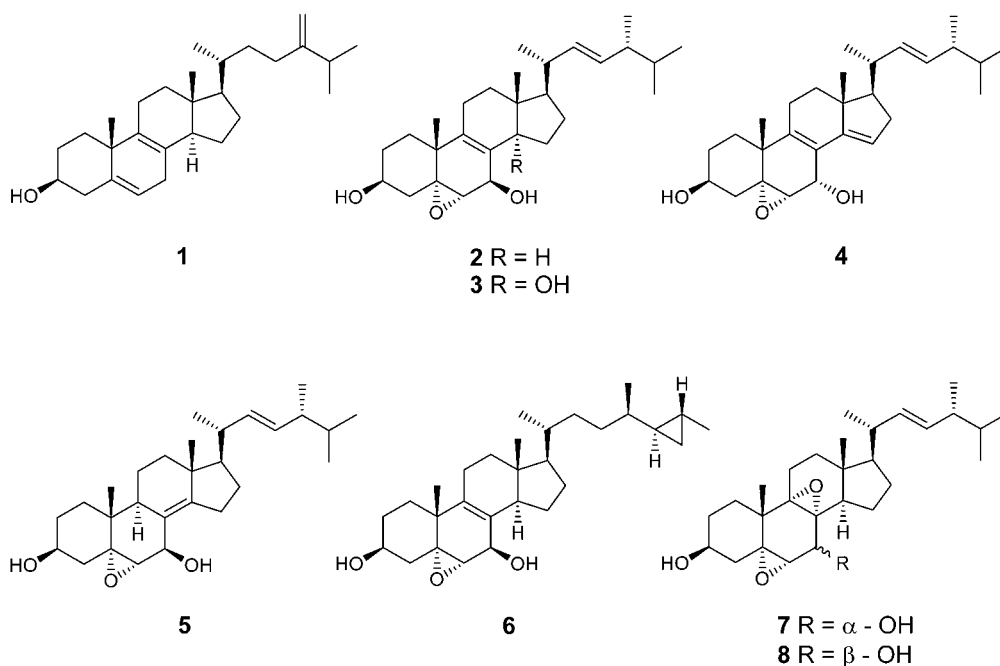


Fig. 3. Structures of Compounds 1 – 8

化合物 **2** の 14 位の水素が水酸基に置き換わった $5\alpha, 6\alpha$ -epoxy-(22*E*)-ergosta-8,22-diene- $3\beta, 7\beta, 14\alpha$ -triol (**3**) を単離することができた (Fig. 3).¹²⁾ また、マツタケ (*Tricholoma matsutake*) からは $5\alpha, 6\alpha$ -epoxy-(22*E*)-ergosta-8,14,22-triene- $3\beta, 7\alpha$ -diol (**4**) が得られた (Fig. 3).^{13,14)} 本化合物は分子内に $\Delta^{8,14}$ 構造を有しているが、これは UV スペクトル (λ_{\max} 247 nm) により確認した。¹⁵⁾ 一方、サルノコシカケ科に属するマイタケ (*Grifola frondosa*) の成分検索を行ったところ、^{16,17)} 化合物 **2** のステロイド骨格内の二重結合に関する位置異性体である $5\alpha, 6\alpha$ -epoxy-(22*E*)-ergosta-8(14),22-diene- $3\beta, 7\beta$ -diol (**5**) を単離することができた (Fig. 3).¹⁸⁾ 興味深いことに、化合物 **2** の側鎖部分に関する類似体 (化合物 **6**) が最近、海綿動物 *Topsentia* sp. から単離、報告されている (Fig. 3).¹⁹⁾

次に、食用キノコのステロール成分との比較を目的として、テングタケ科 (Amanitaceae) の有毒キノコであるテングタケ (*Amanita pantherina*) 及びシロオニタケ (*Amanita virgineoides*) についても同様の検討を行った。その結果、両者から $5\alpha, 6\alpha; 8\alpha, 9\alpha$ -diepoxy-(22*E*)-ergost-22-ene- $3\beta, 7\alpha$ -diol (**7**) を得ることができた (Fig. 3).⁹⁾ 本化合物は食用キノコであるホンジメジ (*Lyophyllum shimeji*),⁹⁾ シモフリシメジ,⁹⁾ プナジメジ (*Hypsizygus marmoreus*)⁹⁾ や薬用として用いられるライガンキン (*Omphalia lapidescens*)²⁰⁾ にも含有されていることが明らかとなった。更に、海綿動物 *Homaxinella* sp. からも単離、報告されており、²¹⁾ キノコと海綿動物の共通成分である点は興味深い。一方、プナシメジからは化合物 **7** の 7 位の水酸基に関するエピマーである $5\alpha, 6\alpha; 8\alpha, 9\alpha$ -diepoxy-(22*E*)-ergost-22-ene- $3\beta, 7\beta$ -diol (**8**) が単離された (Fig. 3).⁹⁾

3) $5\alpha, 9\alpha$ -Epidioxy 基を有するステロール

著者らは、更にプナシメジのステロール成分に

ついて検討を行った。その結果、 $5\alpha, 9\alpha$ -epidioxy- 3β -hydroxy-(22*E*)-ergosta-7,22-dien-6-one (**9**) 及び $5\alpha, 9\alpha$ -epidioxy- 3β -hydroxyergost-7-en-6-one (**10**) を得ることができた (Fig. 4).¹²⁾ これらの化合物は大変不安定であり、 CDCl_3 中での NMR スペクトルの測定中に構造不明の化合物に変化することが明らかとなった。化合物 **9** 及び **10** は、分子内に天然由来のステロールとしてはこれまでに例のない $5\alpha, 9\alpha$ -epidioxy 基を有する点が特徴的である。この部分構造の証明は、質量スペクトル、 ^{13}C -NMR スペクトル及び ^1H -detected heteronuclear multiple bond correlation (HMBC) スペクトルにより行った。一方、Barton らは ergosterol acetate を過酸化水素及び触媒量の FeCl_3 と反応させることにより化合物 **9** の 3β -acetate 体を得ている。^{22,23)}

著者らは、更に $5\alpha, 9\alpha$ -epidioxy 基を有するステロールの検索を行い、キシメジ科の食用キノコであるムキタケ (*Panellus serotinus*) から化合物 **9** 及び **10** と共に、 $5\alpha, 9\alpha$ -epidioxy-(22*E*)-ergosta-7,22-dien- $3\beta, 6\alpha$ -diol (**11**) 及びその 6 位の水酸基に関するエピマーである $5\alpha, 9\alpha$ -epidioxy-(22*E*)-ergosta-7,22-dien- $3\beta, 6\beta$ -diol (**12**) を見出すことができた (Fig. 4).^{24,25)} これらの構造は、 ^1H - ^1H shift correlation spectroscopy (^1H - ^1H COSY), HMBC スペクトルなどの二次元 NMR 法を検討することにより決定した。特に、化合物 **11** の 6 位の立体配置については nuclear Overhauser effect correlation spectroscopy (NOESY) スペクトルにおいて、19 位のメチル基と 6 位の水酸基の付け根のメチンプロトンとの間に NOE が認められたことから α 配置と決定した。また、化合物 **12** の 6 位の水酸基の立体配置については、19 位のメチル基に対する 6 位の水酸基の pyridine-induced shift から β 配置と決定した。^{10,11)} 一方、ヒラタケ科 (Pleurotaceae) の食用キノコであるエリンギ (*Pleurotus eryngii*) からは

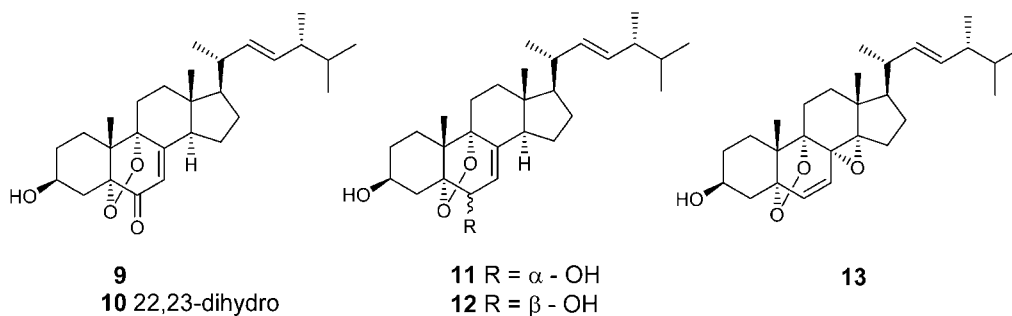
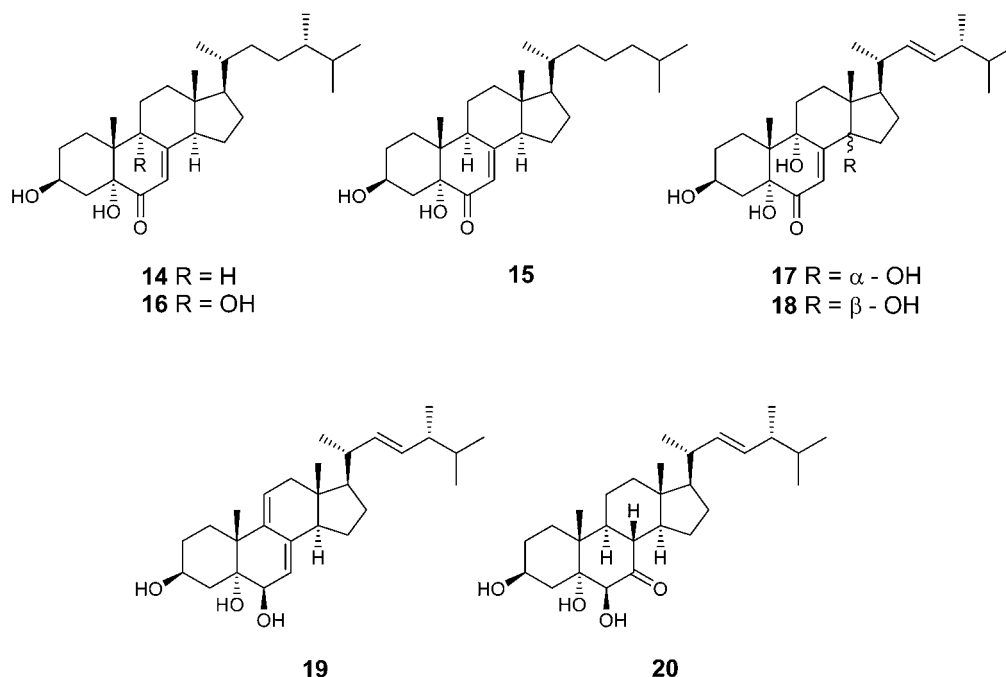


Fig. 4. Structures of Compounds **9** – **13**

Fig. 5. Structures of Compounds **14** – **20**

5 α ,9 α -epidioxy-8 α ,14 α -epoxy-(22*E*)-ergosta-6,22-dien-3 β -ol (**13**)を得ることができた (Fig. 4).²⁶⁾ 本化合物は, 5 α ,9 α -epidioxy-8 α ,14 α -epoxy-3 β -hydroxy- Δ^6 構造を有するステロールの最初の例である.

4) エノン, ジエン及びケトンを有するステロール

著者らは, エリンギのステロール成分の検索の途上, 分子内にエノン構造を有する 3 β ,5 α -dihydroxyergost-7-en-6-one (**14**)を得ることができた (Fig. 5).²⁶⁾ Aiello らは, 化合物 **14** の側鎖部分に関する類似体 (化合物 **15**) を海綿動物 *Oscarella lobularis* から単離, 報告している (Fig. 5).²⁷⁾ 一方, モエギタケ科 (Strophariaceae) の食用キノコであるナメコ (*Pholiota nameko*) からは, 3 β ,5 α ,9 α -trihydroxyergost-7-en-6-one (**16**) 及び 3 β ,5 α ,9 α ,14 α -tetrahydroxy-(22*E*)-ergosta-7,22-dien-6-one (**17**) を単離することができた (Fig. 5).¹²⁾ 化合物 **16** 及び **17** は, ホンシメジ,⁹⁾ ヒラタケ¹²⁾ からも得られており, また, イボタケ科 (Thelephoraceae) の食用キノコであるコウタケ (*Sarcodon aspratus*) からも証明された.²⁸⁾ 一方, マツタケからは化合物 **17** の 14 位の水酸基に関するエピマーである 3 β ,5 α ,9 α ,14 β -tetrahydroxy-(22*E*)-ergosta-7,22-dien-6-one (**18**) が単離された (Fig. 5).²⁵⁾ 本化合物のように, ステロイド骨格の C 環と D 環がシス結合

で, 14 位に β 配置の水酸基を有するステロールがキノコ類から確認されたのは著者らの報告が初めてである. 14 位の水酸基の立体配置については NOESY スペクトルと pyridine-induced shift により決定した. また, 著者らは, マイタケのステロール成分について再検討を行い, 分子内に共役ジエン構造を有する (22*E*)-ergosta-7,9(11),22-triene-3 β ,5 α ,6 β -triol (**19**) 及び 7 位にケトンを有する 3 β ,5 α ,6 β -trihydroxy-(22*E*)-ergost-22-en-7-one (**20**) を単離することができた (Fig. 5).¹⁸⁾

5) 3,5,6,9-Tetrol 及び 3,5,6,7-tetrol 構造を有するステロール

著者らは, シイタケのステロール成分について再度, 詳細な検討を行った. その結果, 分子内に 4 個の水酸基を有する (22*E*)-ergosta-7,22-diene-3 β ,5 α ,6 α ,9 α -tetrol (**21**) を得ることができた (Fig. 6).¹²⁾ 本化合物は, テングタケ,⁹⁾ シロオニタケ,⁹⁾ シモフリシメジ,⁹⁾ エノキタケ,¹²⁾ ブナシメジ,¹²⁾ ヒラタケ,¹²⁾ ナメコ¹²⁾ などからも得られ, 多くのキノコに含有していることを明らかにした. また, 化合物 **21** の類似体としてシロオニタケから ergost-7-ene-3 β ,5 α ,6 β ,9 α -tetrol (**22**) が単離された (Fig. 6).⁹⁾ Migliuolo らは, 化合物 **22** の側鎖部分に関する類似体 (化合物 **23**) を海綿動物 *Spongia officinalis* から

単離, 報告している (Fig. 6).²⁹⁾ 一方, マイタケからは (22*E*)-ergosta-8,22-diene-3 β ,5 α ,6 β ,7 α -tetrol (**24**) 及び (22*E*)-ergosta-8(14),22-diene-3 β ,5 α ,6 β ,7 α -tetrol (**25**) を得ることができた (Fig. 6).¹⁸⁾ Costantino らは, 化合物 **24** 及び **25** の側鎖部分に関する類似体 (化合物 **26** 及び **27**) を海綿動物 *Neofibularia nolitangere* から単離し, 報告している (Fig. 6).³⁰⁾

6) 1,2,3,4,5,10,19-Heptanor 構造を有するステロール

サルノコシカケ科に属するチョレイマイタケ (*Polyporus umbellatus*) の菌核はチョレイと称され, 日本薬局方に収載されている. 著者らは, これまでに十分な検討がなされていなかったチョレイのステロール成分について検索を行い, 9 α -hydroxy-1,2,3,4,5,10,19-heptanor-(22*E*)-ergosta-7,22-diene-6,9-lactone (**28**) を単離することができた (Fig. 6).^{31,32)} 化合物 **28** は, ステロイド骨格の A 環部分が欠如し, 更に, B 環部分が α , β -不飽和- γ -ラクトンに変化しているノルステロールであるが, 最近, Kawagishi らは, オキナタケ科 (Bolbitiaceae) に属するキノコであるチャキタケ (*Agrocybe chaxingu*) から破骨細胞形成阻害物質として本化合物の単離を報告している.³³⁾ また, Mansoor らも海綿動物 *Homaxinella* sp. から単離しており, その生合成経路についての考察も行ってい

る (Fig. 7).³⁴⁾ 更に, 本化合物の 9 α 位の水酸基がメトキシ基に置き換わった化合物がベニタケ科 (Russulaceae) のキノコであるチチタケ (*Lactarius volemus*)³⁵⁾ と海綿動物 *Dictyonella incisa*³⁶⁾ から報告されている. 一方, Riccardis らは, ビタミン D₂ から化合物 **28** の合成に成功している.³⁷⁾

7) 23-Methylergostane 型ステロール

これまでに述べてきたステロールの化学構造上の特徴は, 主に, ステロイド骨格内の置換基の種類とそれらのパターンの多様性に限られていた. しかし, 著者らはシイタケから, キノコ由来としては初めてである側鎖部分の 23 位にメチル基を有するステロール, (22*E*)-23-methylergosta-5,7,22-trien-3 β -ol (**29**), 5 α ,8 α -epidioxy-(22*E*)-23-methylergosta-6,22-dien-3 β -ol (**30**), 3 β ,5 α ,9 α -trihydroxy-(22*E*)-23-methylergosta-7,22-dien-6-one (**31**), (22*E*)-23-methylergosta-7,22-diene-3 β ,5 α ,6 β -triol (**32**) 及び (22*E*)-23-methylergosta-7,22-diene-3 β ,5 α ,6 β ,9 α -tetrol (**33**) を見出すことができた (Fig. 8).^{9,12,13)} このような側鎖を有するステロールはこれまでに腔腸動物の軟体サンゴ *Sarcophyton glaucum*³⁸⁾ などから数例の報告があり,³⁹⁻⁴²⁾ また, 化合物 **30** の 3 β -sulfate 体が珪藻の *Odontella aurita* から 1 例, 報告されている.⁴³⁾

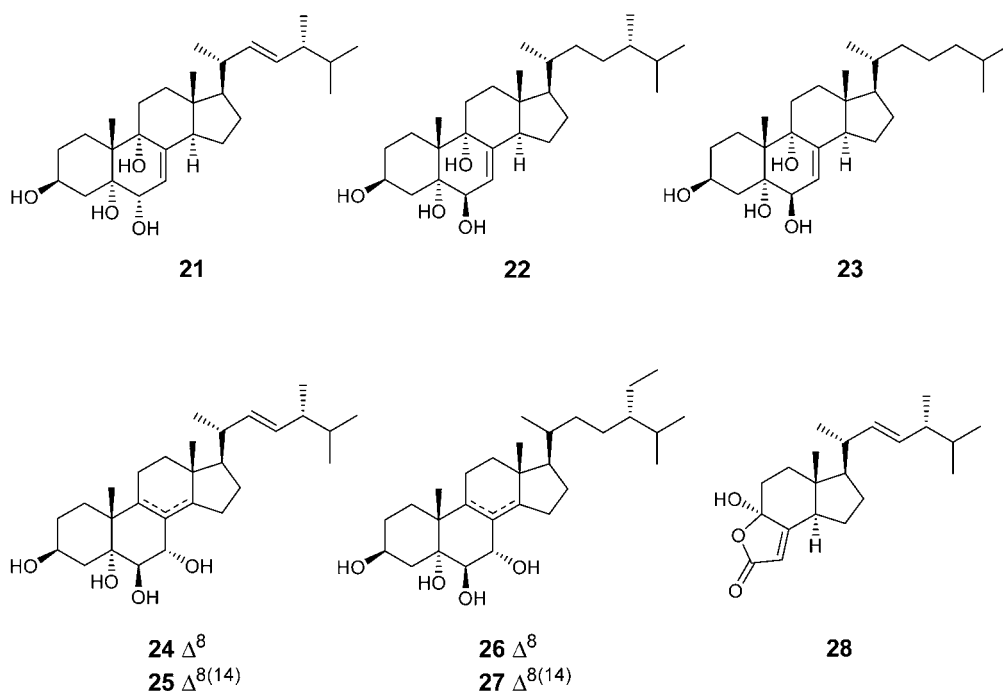
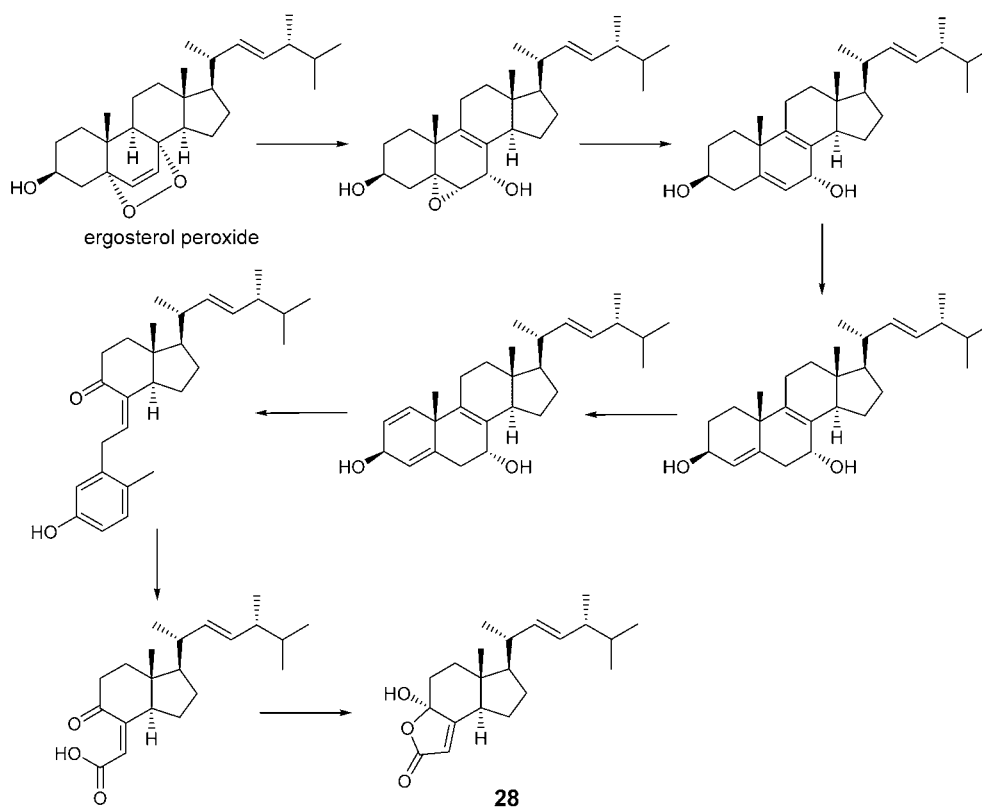
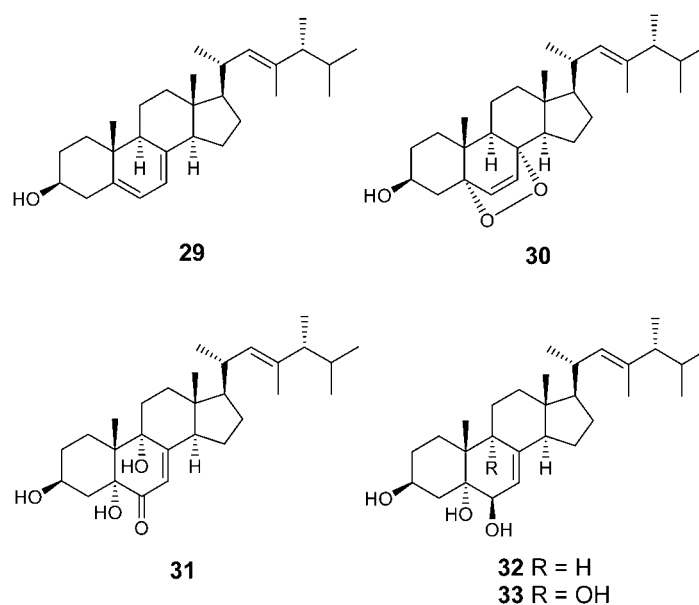


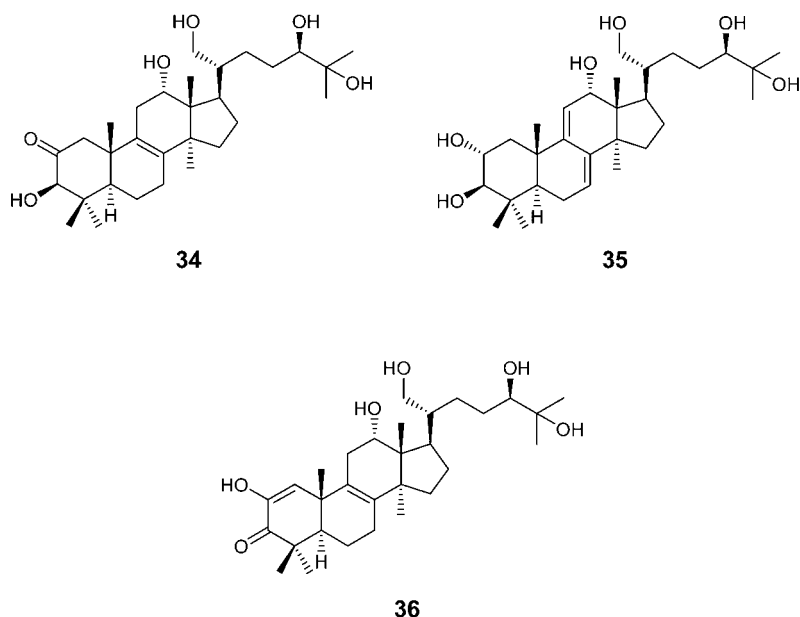
Fig. 6. Structures of Compounds **21** – **28**

Fig. 7. Plausible Biosynthetic Pathway of Compound **28** from Ergosterol PeroxideFig. 8. Structures of Compounds **29** – **33**

8) Lanostane 型トリテルペノイド

著者らは、モエギタケ科の食用キノコであるクリタケ (*Naematoloma sublateritium*) の成分について検討を行った。その結果, sublateriol A – C (**34** – **36**) と命名した化合物を得ることができた (Fig. 9).²⁵⁾ これらは lanostane 型に分類されるト

リテルペノイドであり, ステロールと化学構造上及び生合成上密接な関連性がある。また, 化合物 **34** – **36** は, これまでに検索したキノコ類には認められない特徴的な化学構造を有している。その中でも特に, 化合物 **36** は天然物としては稀な A 環に diosphenol 構造を有しているが,⁴⁴⁻⁴⁶⁾ これは UV

Fig. 9. Structures of Compounds **34** – **36**

スペクトル (λ_{\max} 267 nm) と NMR スペクトルから明らかにすることができた。

おわりに

本稿では、著者らがこれまでに行ってきたキノコ由来の新規ステロールの分子構造研究について概説した。近年、キノコ由来のステロールに抗炎症活性、抗発がんプロモーター活性、抗腫瘍活性、抗結核菌活性などが見いだされ、生理活性成分研究の面からも注目されている。キノコの種類は、日本に自生しているものだけでも 4000 種とも 5000 種ともいわれている。⁴⁷⁾ 今後、この膨大な資源から人類にとって有用な化合物が探索され、その分子構造が解明されることにより、それが創薬の源流となり、更なる研究が発展することを期待する。

REFERENCES

- Mimaki Y., "Chemistry of Organic Natural Products," Chap. 4, eds. by Ebizuka Y., Morita H., Nankodo, Tokyo, 2007, pp. 194 – 199.
- Kobori M., Yoshida M., Ohnishi-Kameyama M., Shinmoto H., *British J. Pharmacol.*, **150**, 209 – 219 (2007).
- Yasukawa K., Aoki T., Takido M., Ikekawa T., Saito H., Matsuzawa T., *Phytotherapy Res.*, **8**, 8 – 10 (1994).
- Yasukawa K., Akihisa T., *Nihon Yukagakkaishi*, **49**, 571 – 582 (2000).
- Akihisa T., Franzblau S. G., Tokuda H., Tagata M., Ukita M., Matsuzawa T., Metori K., Kimura Y., Suzuki T., Yasukawa K., *Biol. Pharm. Bull.*, **28**, 1117 – 1119 (2005).
- Lee J., Ma C., Park D., Yoshimi Y., Hatanaka M., Hattori M., *Biol. Pharm. Bull.*, **31**, 949 – 954 (2008).
- Ikekawa T., Nakanishi M., Uehara N., Chihara G., Fukuoka F., *Gann*, **59**, 155 – 157 (1968).
- Yaoita Y., Ebina K., Kakuda R., Machida K., Kikuchi M., *Natural Medicines*, **56**, 117 – 119 (2002).
- Yaoita Y., Endo M., Tani Y., Machida K., Amemiya K., Furumura K., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 847 – 851 (1999).
- Demarco P. V., Farkas E., Doddrell D., Mylari B. L., Wenkert E., *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5480 – 5486 (1968).
- Fujimoto Y., Yamada T., Ikekawa N., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3129 – 3133 (1985).
- Yaoita Y., Amemiya K., Ohnuma H., Furumura K., Masaki A., Matsuki T., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 944 – 950 (1998).
- Ohnuma N., Amemiya K., Kakuda R., Yaoita Y., Machida K., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 749 – 751 (2000).
- Ohnuma N., Yaoita Y., Kakuda R., Machida K., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical University*, **47**, 67 –

- 70 (2000).
- 15) Good L. F., Akihisa T., "Analysis of Sterols," Chapman & Hall, London, 1997, pp. 144 – 151.
- 16) Ishizuka T., Yaoita Y., Kikuchi M., *Natural Medicines*, **52**, 276 – 278 (1998).
- 17) Ishizuka T., Yaoita Y., Kikuchi M., *Tohoku Yakka Daigaku Kenkyu Nempo*, **45**, 135 – 138 (1998).
- 18) Ishizuka T., Yaoita Y., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 1756 – 1760 (1997).
- 19) Luo X., Li F., Shinde P. B., Hong J., Lee C., Im K. S., Jung J. H., *J. Nat. Prod.*, **69**, 1760 – 1768 (2006).
- 20) Yaoita Y., Tominari K., Kakuda R., Machida K., Kikuchi M., *Natural Medicines*, **54**, 105 (2000).
- 21) Mansoor T. A., Lee Y. M., Hong J., Lee C., Im K. S., Jung J. H., *J. Nat. Prod.*, **69**, 131 – 134 (2006).
- 22) Barton D. H. R., Hu B., Reibenspies J. H., *J. Chem. Crystallogr.*, **28**, 239 – 241 (1998).
- 23) Barton D. H. R., Choi S., Hu B., Smith J. A., *Tetrahedron*, **54**, 3367 – 3378 (1998).
- 24) Iijima T., Matsuki K., Yaoita Y., Kakuda R., Machida K., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical University*, **48**, 77 – 81 (2001).
- 25) Yaoita Y., Matsuki K., Iijima T., Nakano S., Kakuda R., Machida K., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 589 – 594 (2001).
- 26) Yaoita Y., Yoshimura Y., Kakuda R., Machida K., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, 551 – 553 (2002).
- 27) Aiello A., Fattorusso E., Magno S., Menna M., *Steroids*, **56**, 337 – 340 (1991).
- 28) Ueno T., Yaoita Y., Kakuda R., Machida K., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical University*, **46**, 71 – 76 (1999).
- 29) Migliulo A., Notaro G., Piccialli V., Sica D., *J. Nat. Prod.*, **53**, 1414 – 1424 (1990).
- 30) Costantino V., Fattorusso E., Mangoni A., Pansini M., *Steroids*, **60**, 768 – 772 (1995).
- 31) Ohta K., Yaoita Y., Matsuda N., Kikuchi M., *Natural Medicines*, **50**, 179 – 181 (1996).
- 32) Ohta K., Yaoita Y., Kikuchi M., *Natural Medicines*, **50**, 366 (1996).
- 33) Kawagishi H., Akachi T., Ogawa T., Masuda K., Yamaguchi K., Yazawa K., Takahashi M., *Heterocycles*, **69**, 253 – 258 (2006).
- 34) Mansoor T. A., Hong J., Lee C., Bae S., Im K. S., Jung J. H., *J. Nat. Prod.*, **68**, 331 – 336 (2005).
- 35) Kobata K., Wada T., Hayashi Y., Shibata H., *Biosci. Biotech. Biochem.*, **58**, 1542 – 1544 (1994).
- 36) Cimminiello P., Fattorusso E., Magno S., Mangoni A., Pansini M., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 3505 – 3509 (1990).
- 37) Riccardis F. D., Spinella A., Izzo I., Giordano A., Sodano G., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4303 – 4306 (1995).
- 38) Kobayashi M., Tomioka A., Hayashi T., Mitsunashi H., *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1951 – 1953 (1979).
- 39) Bohlin L., Sjostrand U., Djerassi C., Sullivan B. W., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1981**, 1023 – 1028.
- 40) Whithers N. W., Kokke W. C. M. C., Fenical W., Djerassi C., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **79**, 3764 – 3768 (1982).
- 41) Kokke W. C. M. C., Bohlin L., Fenical W., Djerassi C., *Phytochemistry*, **21**, 881 – 887 (1982).
- 42) Kobayashi J., Ishibashi M., Nakamura H., Ohizumi Y., Hirata Y., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1989**, 101 – 103.
- 43) Toume K., Ishibashi M., *Phytochemistry*, **61**, 359 – 360 (2002).
- 44) Hattori M., Kuo K., Shu Y., Tezuka Y., Kikuchi T., Namba T., *Phytochemistry*, **27**, 3975 – 3976 (1988).
- 45) Trinto W. F., Blair L. C., Reynolds W. F., McLean S., *J. Nat. Prod.*, **55**, 701 – 706 (1992).
- 46) Trinto W. F., John L. M. D., Reynolds W. F., McLean S., *J. Nat. Prod.*, **55**, 807 – 809 (1992).
- 47) "Fugi of Japan," eds. by Imazeki R., Otani Y., Hongo T., Yama-Kei, Tokyo, 1988, pp. 14 – 15.